遅発性ジスキネジアと持効性抗精神病薬注射製剤：副作用自発報告データベースを用いた解析

Tardive Dyskinesia and Long-Acting Injectable Antipsychotics: Analyses Based on a Spontaneous Reporting System Database in Japan

三澤 史斉[1]、藤井 康男[1]、竹内 啓善[1,2]

1 山梨県立北病院
2 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

[Journal of Clinical Psychiatry 2022 Aug 3;83(5):21m14304.]

【背景】持効性抗精神病薬注射製剤 (LAI)は、統合失調症維持治療において重要な治療オプションであるが、その有用性と比べて十分普及していないことが世界的な問題となっている。その主な理由に、遅発性ジスキネジア (TD)などの重篤な副作用の懸念が挙げられる。今後、LAI を広く、安全に使用していくためには、LAI と TD の関連を明らかにしていくことは重要なことであるが、これまでの所、この関連について充分な検討がなされておらず、見解が一致していない。そこで本研究は、大規模な副作用自発報告データベースを用いて、TD とLAI の関連を検討することを目的に実施された。
【方法】本研究では、2004 年 4 月～2021 年 2 月に JADER（Japanese Adverse Drug Event Report）に登録されたデータを使用し、日本で上市されている LAI 及びそれと同種の経口薬が有害事象の被疑薬として登録されている症例を対象とした。そして、有害事象として『ジスキネジア』もしくは『遅発性ジスキネジア』と登録されている症例を TD 症例とみなした。LAI と同種経口薬、第1世代 LAI と第2世代 LAI、そして個々の LAI 同士について、TD の報告頻度を比較するため、ロジスティック回帰モデルを用いて、年齢、性別、併用薬の有無（第 1 世代経口抗精神病薬、第 2 世代経口抗精神病薬、抗コリン薬、リチウム）を調整した報告オッズ比 (aROR)を算出した。
【結果】本研究には、8,425 例が組み込まれた。TD は、パリペリドンでは LAI の方が経口薬より有意に報告頻度との関連が低かった (aROR [95% confidence interval (CI)] = 0.13 [0.05-0.36])。他の抗精神病薬では、有意差は無いものの数字上、LAI の方が経口薬より報告頻度との関連が低かった。また、第 2 世代の LAI は第 1 世代より有意に報告頻度との関連が低かった (aROR [95% CI] = 0.18 [0.08-0.43])。個々の LAI 同士の比較では、全ての第 2 世代はフルフェナジンより有意に報告頻度との関連が低かった(aROR [95% CI]: アリピプラゾール, 0.11 [0.04-0.35]; リスペリドン, 0.09 [0.03-0.32]; パリペリドン, 0.02 [0.005-0.09])。ハロペリドールとの比較においても、フルフェナジンは有意に報告頻度との関連が高く(aROR [95% CI] = 8.58 [1.85-39.72])、また、パリペリドンはアリピプラゾールよりも関連が有意に低かった(aROR [95% CI] = 0.18 [0.05-0.73])。
【考察】本研究は、TD と LAI の関連について、世界的にも最も詳細に検討したものである。LAI と関連した TD の報告頻度は同種経口薬と比べて低かったが、半減期が長いことにより血中濃度のピーク・トラフ値の幅が狭く、至適濃度を越えにくいという LAI の特徴が、TD の発症予防に良い効果をもたらす可能性が示唆された。本研究は種々の限界を有するため、さらなる検討は必要であるが、我々は TD の懸念を理由に LAI の使用を躊躇する必要はないかもしれない。